

552,676

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
28 octobre 2004 (28.10.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/092095 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07B 57/00, C07D 209/42(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/000857

(22) Date de dépôt international : 7 avril 2004 (07.04.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/290879.0 9 avril 2003 (09.04.2003) EP(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LES
LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

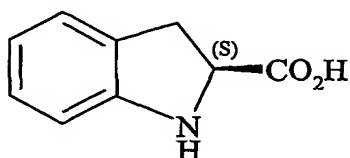
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : SOUVIE,
Jean-Claude [FR/FR]; 36, avenue Foch, F-76600 Le Havre
(FR). LECOUBE, Jean-Pierre [FR/FR]; 93, rue du Doc-
teur Vigné, F-76600 Le Havre (FR).(74) Représentant commun : LES LABORATOIRES
SERVIER; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie
Cedex (FR).(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasi-
en (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL METHOD FOR THE SYNTHESIS OF S-INDOLINE-2- CARBOXYLIC ACID AND APPLICATION
THEREOF IN THE SYNTHESIS OF PERINDOPRIL(54) Titre : NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'ACIDE (2S)-INDOLINE-2- CARBOXYLIQUE, ET APPLICATION
A LA SYNTHESE DU PERINDOPRIL

(I)

(57) Abstract: The invention relates to a method for the synthesis of
S-indoline-2-carboxylic acid of formula (I) and application thereof in
the synthesis of perindopril and the pharmaceutically-acceptable salts
thereof.(57) Abrégé : Procédé de synthèse de l'acide (2S) indoline 2-carboxy-
lique de formule (I). Application à la synthèse du perindopril et de ses
sels pharmaceutiquement acceptables.

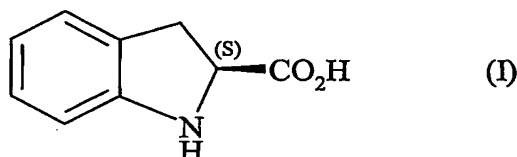
WO 2004/092095 A1

-1-

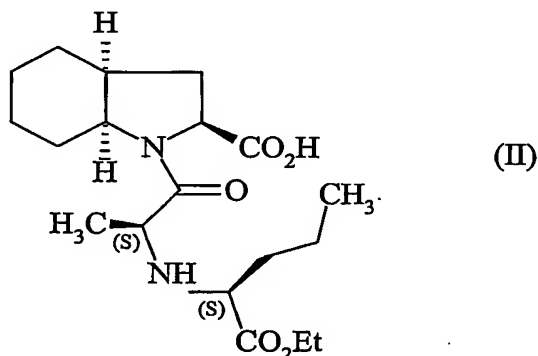
NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'ACIDE (2S)-INDOLINE-2-CARBOXYLIQUE, ET APPLICATION A LA SYNTHESE DU PERINDOPRIL

La présente invention concerne un procédé de synthèse de l'acide (2S)-indoline-2-carboxylique, et son application à la synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse industrielle de l'acide (2S)-indoline-2-carboxylique de formule (I) :



Le composé de formule (I) obtenu selon le procédé de l'invention est utile dans la synthèse du perindopril de formule (II) :



ainsi que dans celle de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Le perindopril, ainsi que ses sels, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

-2-

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

- 5 Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir accéder à l'intermédiaire de formule (I) avec un procédé de synthèse performant, permettant l'obtention sélective de l'énantiomère (S) avec une excellente pureté et un très bon rendement.

Quelques méthodes de préparation du composé de formule (I) sont déjà connues.

- 10 Ainsi, les brevets EP 0 308 339 et EP 0 308 341 décrivent l'obtention de l'acide (2S)-indoline-2-carboxylique par dédoublement de l'acide indoline 2-carboxylique racémique à l'aide de (R)- α -méthylbenzylamine. Le sel de (R)- α -méthylbenzylamine de l'acide (2S)-indoline-2-carboxylique est isolé par cristallisation fractionnée, puis acidifié pour conduire au composé de formule (I).

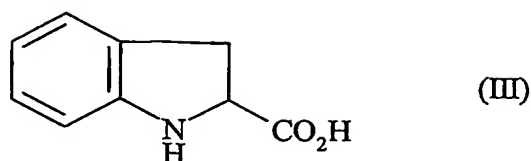
- 15 Cette méthode présente l'avantage d'utiliser une matière première et des réactifs peu coûteux et très aisément accessibles.

Par contre, elle ne conduit au composé de formule (I) qu'avec un rendement de 35 %.

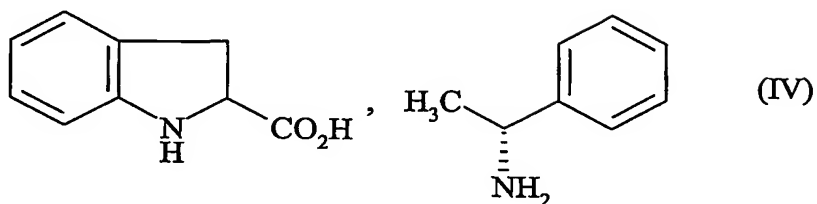
- 20 La Demanderesse a présentement mis au point un procédé de synthèse du composé de formule (I), dans lequel l'isomère (2R) qui est formé au cours de la réaction de dédoublement est recyclé. Le procédé ainsi mis au point permet d'obtenir le composé de formule (I) avec un rendement à partir de l'acide indoline 2-carboxylique racémique allant de 50 % à 70 % selon le nombre de recyclages effectué.

- 25 Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse du composé de formule (I), caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide indoline 2-carboxylique racémique de formule (III) :

-3-

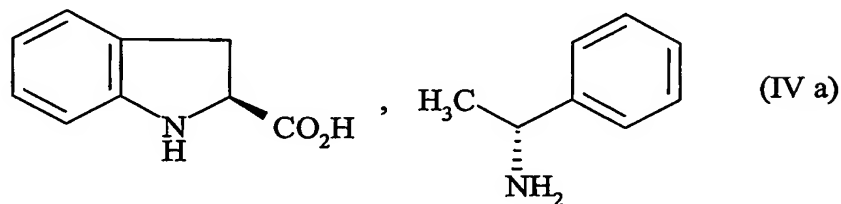


avec une amine chirale,
pour conduire au sel de formule (IV) :



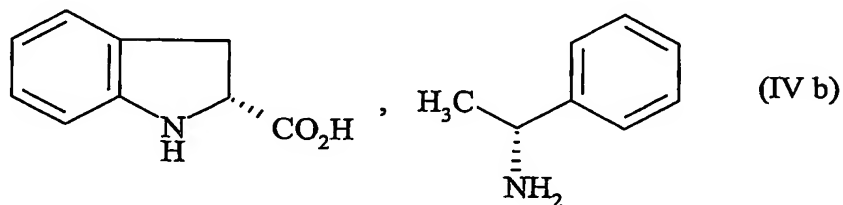
5 que l'on filtre, et isole ainsi :

- d'une part l'isomère (2S) de formule (IV a) :



sous forme de cristaux,
composé de formule (IV a) qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique pour
conduire au composé de formule (I),

- et d'autre part un mélange majoritairement (2R) de l'isomère (2S) de formule (IV a) et de l'isomère (2R) de formule (IV b) :



par évaporation du filtrat,

-4-

mélange qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique, pour conduire à un mélange majoritairement (2R) de l'acide (2R)-indoline 2-carboxylique et de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique,

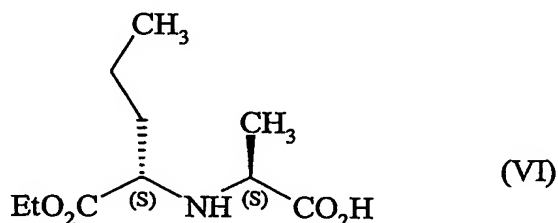
que l'on racémise par réaction avec de la soude,
à une température comprise entre 140 et 200°C,
sous une pression comprise entre 5 et 15 bars,
pour conduire après isolement au composé de formule (III), sur lequel on réitère la série d'opérations précédemment décrites,

puis, après avoir effectué entre 2 et 6 cycles, on rassemble toutes les fractions constituées du composé de formule (I).

Le composé de formule (I) est ainsi obtenu avec un rendement allant de 50 % à 70 % suivant le nombre de cycles effectué.

Sa pureté chimique et énantiomérique est très bonne, ce qui rend son emploi particulièrement avantageux dans la synthèse du perindopril de formule (II).

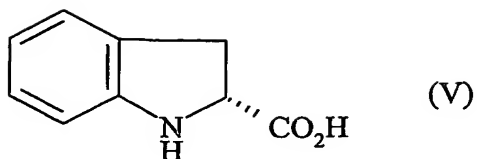
A titre d'illustration, l'hydrogénation catalytique du composé de formule (I) obtenu selon le procédé de l'invention, suivie du couplage de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-perhydroindole 2-carboxylique ainsi obtenu avec le composé de formule (VI) :



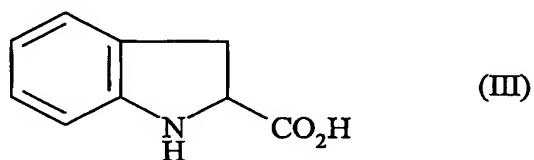
permet d'obtenir le perindopril de formule (II) avec une pureté et un rendement très satisfaisants.

La présente invention concerne également une variante du procédé précédent, dans laquelle on met en réaction l'acide (2R)-indoline 2-carboxylique de formule (V) :

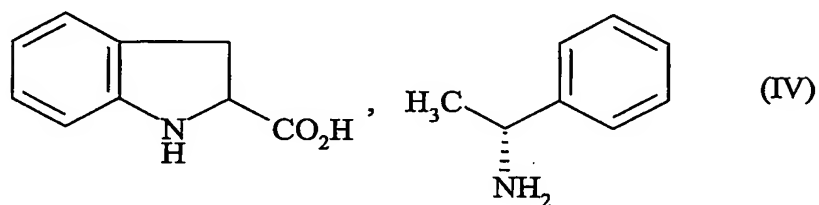
-5-



que l'on racémise par réaction avec de la soude,
à une température comprise entre 140 et 200°C,
sous une pression comprise entre 5 et 15 bars,
pour conduire après isolement au composé de formule (III) :

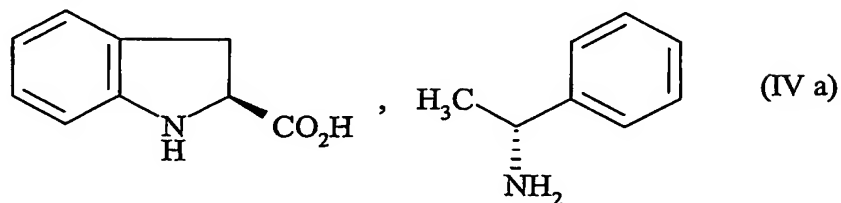


que l'on met en réaction avec une amine chirale,
pour conduire au sel de formule (IV) :



10 que l'on filtre, et isole ainsi :

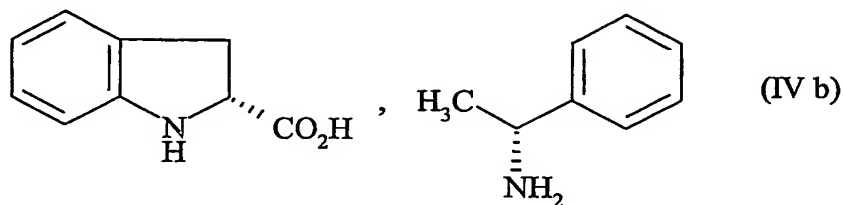
- d'une part l'isomère (2S) de formule (IV a) :



sous forme de cristaux,
composé de formule (IV a) qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique pour
conduire au composé de formule (I),

-6-

- et d'autre part un mélange majoritairement (2R) de l'isomère (2S) de formule (IV a) et de l'isomère (2R) de formule (IV b) :



par évaporation du filtrat,

- 5 mélange qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique, pour conduire à un mélange majoritairement (2R) de l'acide (2R)-indoline 2-carboxylique et de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique, sur lequel on réitère, lorsqu'on le souhaite, la série d'opérations précédemment décrites,

- 10 puis, après avoir effectué entre 1 et 6 cycles, on rassemble toutes les fractions constituées du composé de formule (I).

- Parmi les amines chirales utilisables dans le procédé selon l'invention ou sa variante, on peut citer à titre non limitatif la (R)- α -méthylbenzylamine, la 1-(1-naphtyl)-éthylamine, l'éphédrine, la α -chymotrypsine, la sec-butylamine, le 1-amino-2-méthylbutane, la N,N-
 15 diméthyl-1-phényléthylamine, la 1-cyclohexyléthylamine, la cyclosérine, la 2-(méthoxyméthyl)-pyrrolidine, le α -diméthylamino- ϵ -caprolactame, l'isobornylamine, la 1-(4-nitrophényl)-éthylamine, le α -amino- ϵ -caprolactame, le 2-amino-1-butanol, le 1-amino-2-propanol, la cinchonidine, la cinchonine, la N-méthyl-éphédrine, le phénylalaninol, la quinidine, le valinol, le α -phényl-glycinol, le leucinol.

- 20 L'amine chirale préférée est la (R)- α -méthylbenzylamine.

Par mélange majoritairement (2R), on entend un mélange d'isomères (2R) et (2S) dans lequel l'isomère (2R) est majoritaire.

L'exemple ci-dessous illustre l'invention.

-7-

EXEMPLE : Acide (2S) indoline 2-carboxylique

Stade A : *Dédoublément de l'acide indoline 2-carboxylique racémique*

3,7 kg de (R)- α -méthylbenzylamine sont ajoutés à une solution de 5 kg d'acide indoline 2-carboxylique dans l'éthanol, puis le mélange est agité pendant 2h et filtré.

5 Stade A₁ : *Acide (2S) indoline 2-carboxylique*

Le précipité blanc recueilli dans le stade A est recristallisé dans l'isopropanol, puis dissout dans 13 l d'eau, et 12 l d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N sont ajoutés.

Après 2h d'agitation, le précipité est filtré, puis lavé et séché, pour conduire à l'acide (2S) indoline 2-carboxylique (« 1^{ère} fraction ») sous forme de cristaux (1,80 kg) avec une
10 pureté chimique de 98 % et une pureté énantiomérique supérieure à 99,5 %.

Stade A₂ : *Acide indoline 2-carboxylique (mélange majoritairement (2R))*

Le filtrat recueilli dans le stade A est évaporé, et le résidu obtenu est dissout dans 13 l d'eau, puis 12 l d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N sont ajoutés.

Après 2h d'agitation, le précipité est filtré, puis lavé et séché, pour conduire à l'acide
15 indoline 2-carboxylique sous forme de mélange majoritairement (2R) des énantiomères (2R) et (2S) (2,6 kg).

Stade B : *Racémisation*

Dans un autoclave, charger le précipité obtenu au stade A₂ (2,6 kg), puis 12 l d'eau et 3,1 l d'une solution de soude 8,65 N, puis porter à 170°C pendant 3h sous une pression de
20 7 bars.

Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante, puis transvasé dans un réacteur, puis de l'acide chlorhydrique concentré est ajouté jusqu'à pH=3,4, en maintenant la température entre 20 et 25°C.

-8-

Le mélange est ensuite agité pendant 1h, puis le précipité est filtré, lavé et séché, pour conduire à l'acide indoline 2-carboxylique racémique avec un rendement de 90 % (2,34 kg).

Stade C : *Recyclage de l'acide indoline 2-carboxylique*

- 5 L'acide indoline 2-carboxylique racémique obtenu au stade B (2,34 kg) est dédoublé selon le procédé du stade A.

Le sel de (R)- α -méthylbenzylamine de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique ainsi formé est isolé puis traité par l'acide chlorhydrique selon le procédé du stade A₁, pour conduire à l'acide (2S) indoline 2-carboxylique (« 2^{ème} fraction ») sous forme de cristaux (0,84 kg)

10 avec une pureté chimique de 98 % et une pureté énantiomérique supérieure à 99,5 %.

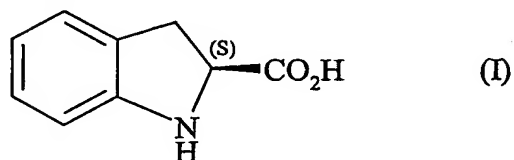
La 1^{ère} fraction, obtenue au stade A₁, et la 2^{ème} fraction, obtenue au stade C, sont ensuite rassemblées.

L'acide (2S) indoline 2-carboxylique est ainsi obtenu avec un rendement global de 52,8 %, une pureté chimique de 98 % et une pureté énantiomérique supérieure à 99,5 %.

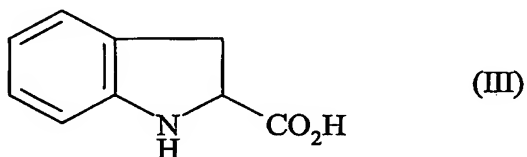
15

REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique de formule (I) :

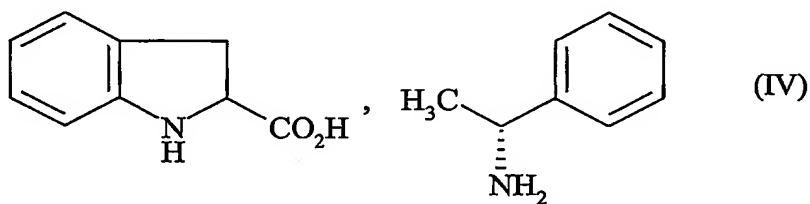


caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide indoline 2-carboxylique racémique de formule (III) :



5

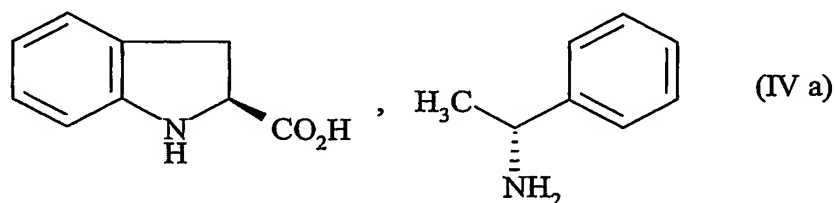
avec une amine chirale,
pour conduire au sel de formule (IV) :



que l'on filtre, et isole ainsi :

10

- d'une part l'isomère (2S) de formule (IV a) :

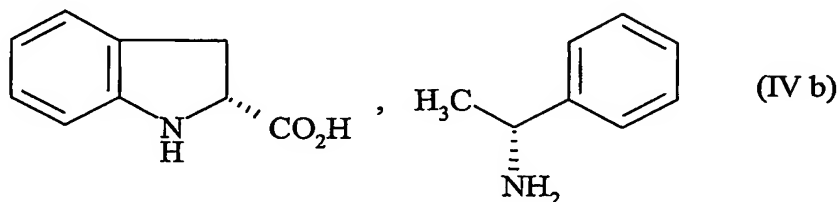


sous forme de cristaux,

-10-

composé de formule (IV a) qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (I),

- et d'autre part un mélange majoritairement (2R) de l'isomère (2S) de formule (IV a) et de l'isomère (2R) de formule (IV b) :



5

par évaporation du filtrat,

mélange qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique, pour conduire à un mélange majoritairement (2R) de l'acide (2R)-indoline 2-carboxylique et de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique,

10

que l'on racémise par réaction avec de la soude,

à une température comprise entre 140 et 200°C,

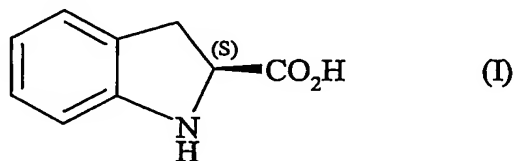
sous une pression comprise entre 5 et 15 bars,

pour conduire après isolement au composé de formule (III), sur lequel on réitère la série d'opérations précédemment décrites,

15

puis, après avoir effectué entre 2 et 6 cycles, on rassemble toutes les fractions constituées du composé de formule (I).

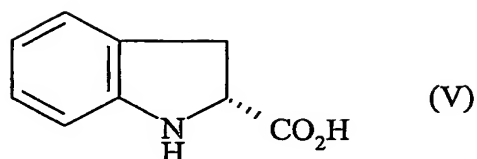
2. Procédé de synthèse de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique de formule (I) :



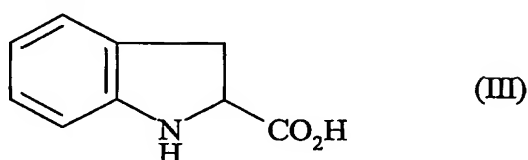
20

caractérisé en ce que l'on met en réaction l'acide (2R)-indoline 2-carboxylique de formule (V) :

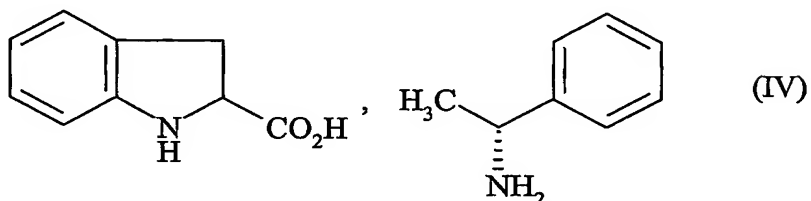
-11-



que l'on racémise par réaction avec de la soude,
à une température comprise entre 140 et 200°C,
sous une pression comprise entre 5 et 15 bars,
pour conduire après isolement au composé de formule (III) :

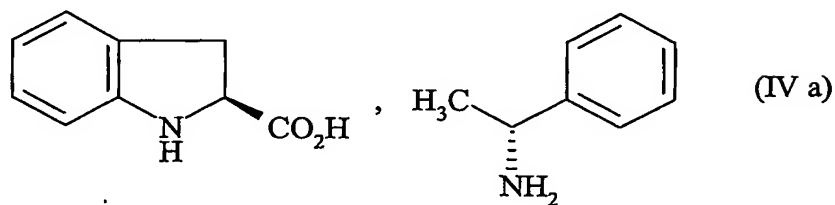


que l'on met en réaction avec une amine chirale,
pour conduire au sel de formule (IV) :



que l'on filtre, et isole ainsi :

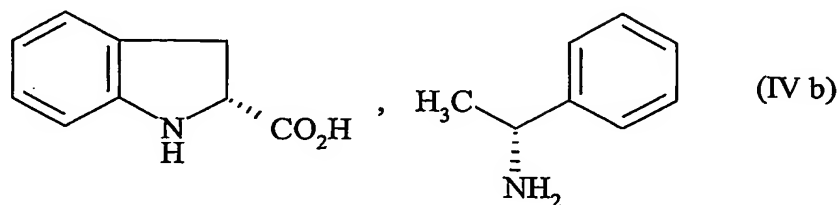
- d'une part l'isomère (2S) de formule (IV a) :



sous forme de cristaux,
composé de formule (IV a) qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique pour
conduire au composé de formule (I),

-12-

- et d'autre part un mélange majoritairement (2R) de l'isomère (2S) de formule (IV a) et de l'isomère (2R) de formule (IV b) :



par évaporation du filtrat,

5 mélange qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique, pour conduire à un mélange majoritairement (2R) de l'acide (2R)-indoline 2-carboxylique et de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique, sur lequel on réitère, lorsqu'on le souhaite, la série d'opérations précédemment décrites,

10 puis, après avoir effectué entre 1 et 6 cycles, on rassemble toutes les fractions constituées du composé de formule (I).

3. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'amine chirale est la (R)- α -méthylbenzylamine.

15 4. Procédé de synthèse du perindopril ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables à partir du composé de formule (I), caractérisé en ce que ledit composé de formule (I) est obtenu selon le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 3.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/000857

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07B57/00 C07D209/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07B C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 308 341 A (ADIR) 22 March 1989 (1989-03-22) cited in the application page 4, line 50 - line 66 -----	1-4
Y	EP 0 468 592 A (WESTSPUR INVESTMENT LTD) 29 January 1992 (1992-01-29) the whole document -----	1-4
Y	DE 37 27 411 A (CIBA GEIGY AG) 24 March 1988 (1988-03-24) column 5, line 41 - line 51; claims 14,16 -----	1-4
Y	US 5 220 053 A (CHOUDHURY AZFAR A ET AL) 15 June 1993 (1993-06-15) claim 11; example 9 -----	1-4
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 September 2004

Date of mailing of the international search report

30/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriliu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/000857

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 367 091 A (STAMPA DIEZ DEL CORRAL ALBERTO ET AL) 22 November 1994 (1994-11-22) claim 8; example 3 -----	1-4
Y	EP 0 703 212 A (NAGASE & CO LTD) 27 March 1996 (1996-03-27) page 4, line 54 - line 55 page 9, line 1 - line 15 -----	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/000857

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0308341	A	22-03-1989	FR 2620709 A1	24-03-1989
			AT 59047 T	15-12-1990
			AU 2236288 A	23-03-1989
			CA 1336348 C	18-07-1995
			CA 1338015 C	30-01-1996
			DE 3861275 D1	24-01-1991
			DK 515188 A	18-03-1989
			EP 0308341 A1	22-03-1989
			GR 3001539 T3	23-11-1992
			IE 61453 B1	02-11-1994
			JP 1110696 A	27-04-1989
			JP 1831914 C	29-03-1994
			JP 5043717 B	02-07-1993
			NZ 226224 A	26-09-1990
			OA 8915 A	31-10-1989
			PT 88527 A , B	01-10-1988
			US 4914214 A	03-04-1990
			ZA 8806932 A	30-05-1989
EP 0468592	A	29-01-1992	NL 9001703 A	17-02-1992
			AT 129693 T	15-11-1995
			DE 69114202 D1	07-12-1995
			EP 0468592 A2	29-01-1992
			JP 4234342 A	24-08-1992
			US 5200555 A	06-04-1993
DE 3727411	A	24-03-1988	DE 3727411 A1	24-03-1988
US 5220053	A	15-06-1993	CA 2128519 A1	05-08-1993
			DE 69219363 D1	28-05-1997
			DE 69219363 T2	07-08-1997
			EP 0623107 A1	09-11-1994
			JP 7507539 T	24-08-1995
			WO 9315038 A1	05-08-1993
US 5367091	A	22-11-1994	ES 2061403 A1	01-12-1994
EP 0703212	A	27-03-1996	JP 8151344 A	11-06-1996
			CA 2145822 A1	27-03-1996
			EP 0703212 A1	27-03-1996
			US 5852209 A	22-12-1998

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07B57/00 C07D209/42

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07B C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 308 341 A (ADIR) 22 mars 1989 (1989-03-22) cité dans la demande page 4, ligne 50 - ligne 66 -----	1-4
Y	EP 0 468 592 A (WESTSPUR INVESTMENT LTD) 29 janvier 1992 (1992-01-29) le document en entier -----	1-4
Y	DE 37 27 411 A (CIBA GEIGY AG) 24 mars 1988 (1988-03-24) colonne 5, ligne 41 - ligne 51; revendications 14,16 -----	1-4
Y	US 5 220 053 A (CHOUDHURY AZFAR A ET AL) 15 juin 1993 (1993-06-15) revendication 11; exemple 9 ----- -/-	1-4



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 septembre 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/09/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gavriliu, D

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visée
Y	US 5 367 091 A (STAMPA DIEZ DEL CORRAL ALBERTO ET AL) 22 novembre 1994 (1994-11-22) revendication 8; exemple 3 -----	1-4
Y	EP 0 703 212 A (NAGASE & CO LTD) 27 mars 1996 (1996-03-27) page 4, ligne 54 - ligne 55 page 9, ligne 1 - ligne 15 -----	1-4

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/000857

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0308341	A	22-03-1989	FR 2620709 A1	24-03-1989
			AT 59047 T	15-12-1990
			AU 2236288 A	23-03-1989
			CA 1336348 C	18-07-1995
			CA 1338015 C	30-01-1996
			DE 3861275 D1	24-01-1991
			DK 515188 A	18-03-1989
			EP 0308341 A1	22-03-1989
			GR 3001539 T3	23-11-1992
			IE 61453 B1	02-11-1994
			JP 1110696 A	27-04-1989
			JP 1831914 C	29-03-1994
			JP 5043717 B	02-07-1993
			NZ 226224 A	26-09-1990
			OA 8915 A	31-10-1989
			PT 88527 A , B	01-10-1988
			US 4914214 A	03-04-1990
			ZA 8806932 A	30-05-1989
EP 0468592	A	29-01-1992	NL 9001703 A	17-02-1992
			AT 129693 T	15-11-1995
			DE 69114202 D1	07-12-1995
			EP 0468592 A2	29-01-1992
			JP 4234342 A	24-08-1992
			US 5200555 A	06-04-1993
DE 3727411	A	24-03-1988	DE 3727411 A1	24-03-1988
US 5220053	A	15-06-1993	CA 2128519 A1	05-08-1993
			DE 69219363 D1	28-05-1997
			DE 69219363 T2	07-08-1997
			EP 0623107 A1	09-11-1994
			JP 7507539 T	24-08-1995
			WO 9315038 A1	05-08-1993
US 5367091	A	22-11-1994	ES 2061403 A1	01-12-1994
EP 0703212	A	27-03-1996	JP 8151344 A	11-06-1996
			CA 2145822 A1	27-03-1996
			EP 0703212 A1	27-03-1996
			US 5852209 A	22-12-1998